

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-277320

(43)Date of publication of application : 07.10.2004

(51)Int.Cl.

C07D211/58
A61K 31/4545
A61P 1/00
A61P 1/10
A61P 43/00
C07D401/14

(21)Application number : 2003-069337

(71)Applicant : DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD

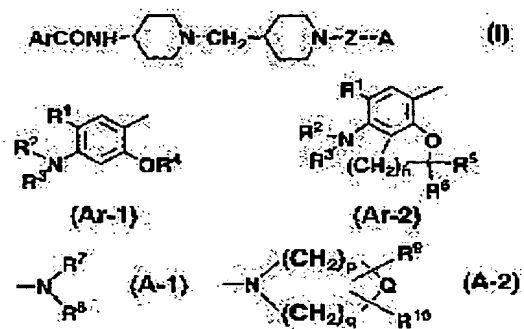
(22)Date of filing : 14.03.2003

(72)Inventor : KATO SHIROU
YAMAZAKI HIROSHI
HIROKAWA YOSHIMI
SUGA YOKO
YOSHIDA NAOYUKI
MORIKAGE SACHIKO
MORIKAGE KAZUO
OKU SEIKO

(54) 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVE AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a compound which exhibits strong affinity with a serotonin 4 receptor and is useful as an enterokinesis-stimulating medicine or enterokinesis-improving medicine.

SOLUTION: The compound represented by formula (I) [Ar is a group represented by formula (Ar-1) or (Ar-2) [R¹ is a halogen atom; R² is H, or the like; R³ is H, or the like; R⁴ is H, or the like; R⁵ and R⁶ are each identically or differently H, or the like; (h) is 1, or the like]; Z is CO, or the like; A is a group of formula (A-1) or (A-2) [R⁷ and R⁸ are each a lower alkenyl, or the like; (p)+(q) is an integer of 1 to 7; Q is CH₂, or the like; R⁹ and R¹⁰ are each a lower alkyl, or the like]] or its physiologically acceptable acid adduct salt is provided.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

- 、 [Patent number]
- [Date of registration]
- [Number of appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-277320

(P2004-277320A)

(43) 公開日 平成16年10月7日(2004.10.7)

(51) Int. Cl. ⁷

F 1

テーマコード (参考)

C 0 7 D 211/58
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/10
 A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 211/58
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/10
 A 6 1 P 43/00

4 C 0 5 4
 4 C 0 6 3
 4 C 0 8 6

1 1 1

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-69337 (P2003-69337)
 (22) 出願日 平成15年3月14日 (2003.3.14)

(71) 出願人 000002912
 大日本製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
 (74) 代理人 100124637
 弁理士 松尾 まゆみ
 (72) 発明者 賀登 志朗
 大阪府堺市家原寺町2丁6番18号
 (72) 発明者 山崎 宏
 大阪府吹田市青葉丘北18番10-619号
 (72) 発明者 広川 美穂
 奈良県生駒市緑ヶ丘2266番47号
 (72) 発明者 菅 陽子
 大阪府吹田市垂水町3丁目33番9号

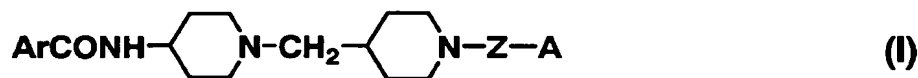
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体およびそれを含有する医薬組成物

(57) 【要約】

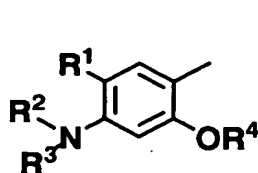
【課題】セロトニン4受容体に対して強力な親和性を示し、消化管運動促進薬または消化管機能改善薬として有用な化合物の提供。

【解決手段】下記式 (I) で表される化合物またはその生理的に許容される酸付加塩、【化1】

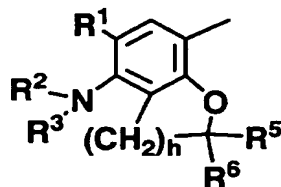


【式中、A r は下記式 (A r - 1) または (A r - 2)

【化2】



(Ar-1)



(Ar-2)

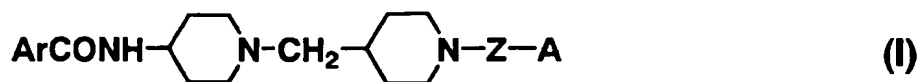
(式中、R ¹ はハロゲン原子を意味し、R ²、R ³ または R ⁴ は水素原子等を意味し、R

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

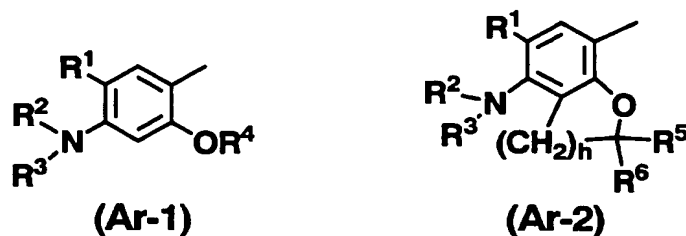
下記一般式 (I) で表される化合物またはその生理的に許容される酸付加塩。

【化 1】



【式中、A r は下記式 (A r - 1) または (A r - 2)

【化 2】



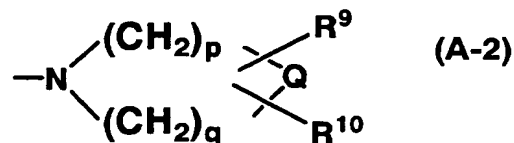
(式中、R¹ はハロゲン原子を意味し、R² は水素原子または低級アルキル基を意味し、R³ は水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を意味し、R⁴ は水素原子または低級アルキル基を意味し、R⁵ および R⁶ は同一または異なって、それぞれ水素原子または低級アルキル基を意味し、h は 1、2 または 3 を意味する。) を意味し、Z は -C O-、-C S- または -S O₂- を意味し、A は下記式 (A - 1) または (A - 2) で表される基を意味する。

【化 3】



(式中、R⁷ は置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基または低級アルコキシ基を意味し、R⁸ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を意味する。ただし、R⁷ が低級アルキル基の場合は、R⁸ が水素原子または低級アルキル基の場合を除く。)

【化 4】



(式中、p と q の合計は 1 ~ 7 の整数を意味し、Q は C H₂ または -C H = C H- を意味し、R⁹ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基、またはモノまたはジ置換低級アルキルアミノ基を意味し、R¹⁰ は水素原子または低級アルキル基を意味する。但し、p と q の合計が 3 ~ 5 の整数であり、かつ、Q が C H₂ であり R⁹ と R¹⁰ の双方が水素原子の場合を除く。)

【請求項 2】

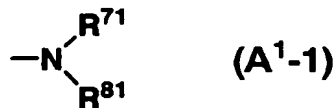
Z が -C O- または -C S- を意味する請求項 1 記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩。

【請求項 3】

A r が式 (A r - 1) であり、A が (A¹ - 1) または (A¹ - 2) で表される請求項 2

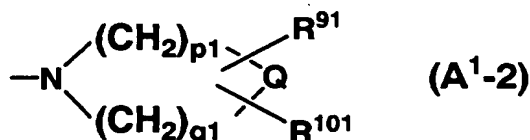
記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩。

【化 5】



(式中、 R^{71} は低級アルケニル基、低級アルキニル基を意味し、 R^{81} は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基を意味する。)

【化 6】



(式中、 p_1 と q_1 の合計は 2 ～ 6 の整数を意味し、 R^{91} は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基または低級アルコキシを意味し、 R^{101} は水素原子を意味し、Q の定義は前掲と同じものを意味する。ただし、 p_1 と q_1 の合計が 3 ～ 5 の整数であり、かつ、 Q^1 が CH_2 であり、 R^{91} が水素原子の場合を除く。)

【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩を含有する医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とするセロトニン 4 受容体作動薬。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩を有効成分とする消化管運動促進薬または消化管機能改善薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、セロトニン 4 受容体（以下、 5-HT_4 受容体と称することもある）に対する強力な作動（アゴニスト）作用を有する新規な 1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物に関する。

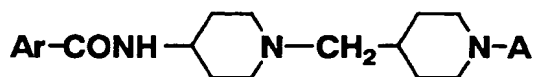
【0002】

【従来の技術】

下記特許文献 1 には、1-（1-置換-4-ピペリジニルメチル）-4-ピペリジン誘導体を選択的な 5-HT_4 受容体アゴニスト作用を示し、消化器系諸疾患等の予防及び治療のための医薬として有用であることが開示されている。

【0003】

【化 7】



【式中、Ar は下記式（Ar-1）または（Ar-2）

【0004】

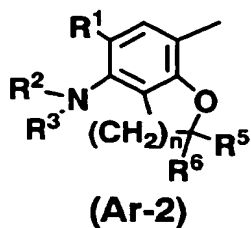
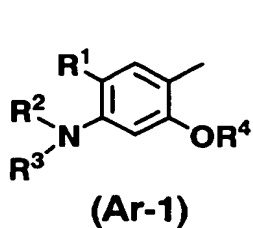
【化 8】

10

20

30

40



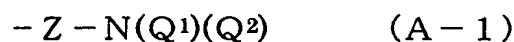
【0005】

(式中、 R^1 はハロゲン原子を意味し、 R^2 は水素原子等を意味し、 R^3 は水素原子等を意味し、 R^4 は水素原子または低級アルキル基を意味し、 R^5 および R^6 は同一または異なって、それぞれ水素原子または低級アルキル基を意味し、 n は1等を意味する)を意味し、 A は下記式 ($A-1$) 等を意味する。

10

【0006】

【化9】



【0007】

(式中、 Z は $-CO-$ 、 $-CS-$ または $-SO_2-$ を意味し、 Q^1 および Q^2 は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいフェニル(低級)アルキル基を意味するか、或いは Q^1 および Q^2 が結合する窒素原子と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサヒドロアゼピン環、モルホリン環、チオモルホリン環または一方の窒素原子が低級アルキルもしくはベンジルで置換されていてもよいピペラジン環を形成してもよい)]

20

【0008】

後記に示す本発明の化合物はピペリジン環の1位に結合している(1-置換-4-ピペリジニルメチル)基の1位置換基が異なる点で、下記特許文献1に記載の上記化合物と明らかに異なる。

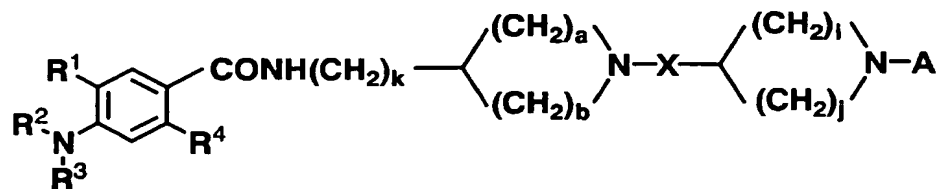
【0009】

また、下記特許文献2には、下記式で表されるベンズアミド誘導体を選択的な5-HT₄受容体アゴニスト作用を示し、消化器系諸疾患等の予防及び治療のための医薬として有用であることが開示されている。

30

【0010】

【化10】

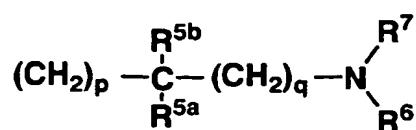


40

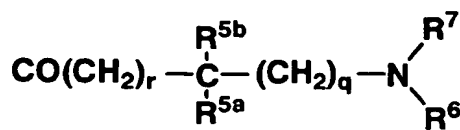
[式中、 R^1 はハロゲン原子を意味し、 R^2 及び R^3 は水素原子等であり、 R^4 は低級アルコキシ基であり、 a 及び i は1または2であり、 b 及び j は2または3であり、 k は0、1または2であり、 X は $-(CH_2)_m-$ 等であり、 m は1または2であり、 A は下記式 [a] または [b]

【0011】

【化11】



[a]



[b]

【0012】

(式中、 R^{5a} と R^6 は一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ヘキサヒドロアゼピン環またはモルホリン環を形成してもよく、 R^{5b} は水素原子等であり、 R^6 は水素原子等であり、 R^7 は水素原子等を意味する。個々の置換基の定義は省略する。)を意味する。]

10

【0013】

後記に示す本発明の化合物はピペリジン環の1位に結合している(1-置換-4-ピペリジニルメチル)基の1位置換基が異なる点で、下記特許文献2に記載の上記化合物と明らかに異なる。

【0014】

近年、広く臨床で使用されている消化管運動促進薬または消化管機能改善薬であるメトクロプラミド[4-アミノ-5-クロロ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-2-メトキシベンズアミド]の消化管運動促進作用に関与するセロトニン受容体の研究から近年サブタイプである 5-HT_4 受容体が見出された。その後、メトクロプラミドやシサプリド[シス-4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-3-メトキシ-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド]のようなベンズアミド誘導体の消化管運動促進作用は、下記非特許文献1及び非特許文献2において記載されているように 5-HT_4 受容体を刺激することに起因することが明らかとなった。

20

【0015】

【特許文献1】

国際公開第99/55674号パンフレット

【特許文献2】

特開平11-1472号公報

30

【非特許文献1】

DOUGLAS, A. CRAIG 著, 他1名, 「J. Pharmacol. Exp. Ther」, 米国, 1990年, Vol. 252, p. 1378-1386

【非特許文献2】

N. YOSHIDA 著, 他3名, 「J. Pharmacol. Exp. Ther」, 米国, 1991年, Vol. 257, p. 781-787

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

従って、消化管に広く分布する 5-HT_4 受容体を刺激する化合物は消化管の運動を促進することが期待される。しかし、メトクロプラミドやシサプリドは 5-HT_4 受容体アゴニスト作用に加えて、副作用の一因となるドーパミン D_2 受容体拮抗作用を示すことから、この作用に基づく中枢抑制作用が現れ、さらに、心臓への重篤な副作用が臨床の場で認められたシサプリドは、大きな問題となった。一方、社会生活の複雑化、高齢化社会の到来等により消化器系不定愁訴に苦しむ患者が増加する傾向にあることから副作用の少ない優れた消化管運動促進薬または消化管機能改善薬の開発が強く望まれている。

40

【課題を解決するための手段】

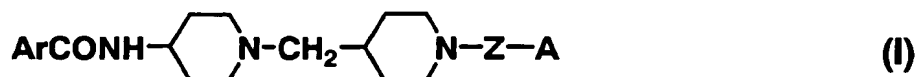
本発明者らは、 5-HT_4 受容体に作用する1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体について鋭意研究を重ねた結果、ピペリジン環の4位において4-アミノ-5-ハロゲノ-2-アルコキシベンズアミドまたは4-アミノ-5-ハロゲノ-2, 3-ジヒドロ[b]フラン-7-カルボキサミドを形成し、更に請求項1記載の一般式(1)におけるAが、置換され

50

ていてもよい環状のアミノ基または不飽和炭化水素基で置換されていてもよい２級もしくは３級のアミノ基を有することを構造上の特徴とし、本願発明に属する化合物群が５-HT₄受容体に対して強力なアゴニスト活性を有し、かつ排便誘発作用も強く、優れた消化管運動促進薬または消化管機能改善薬として有用であることを見出し、本発明を為すに至った。本発明によれば、下記一般式（I）で表される１，４-ジ置換ピペリジン誘導体およびその生理的に許容される酸付加塩、

【００１７】

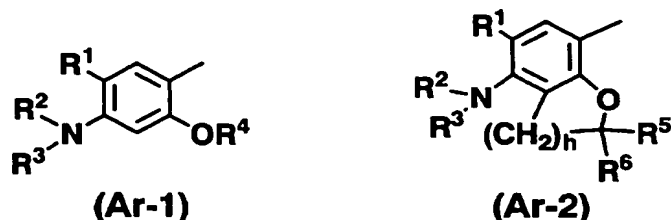
【化１２】



10

【式中、Arは下記式（Ar-1）または（Ar-2）

【化１３】



20

（式中、R¹はハロゲン原子を意味し、R²は水素原子または低級アルキル基を意味し、R³は水素原子、低級アルキル基または低級アルカノイル基を意味し、R⁴は水素原子または低級アルキル基を意味し、R⁵およびR⁶は同一または異なって、それぞれ水素原子または低級アルキル基を意味し、hは１、２または３を意味する。）を意味し、Zは-CO-、-CS-または-SO₂-を意味し、Aは下記式（A-1）または（A-2）で表される基を意味する。

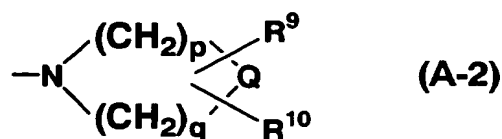
【化１４】



30

（式中、R⁷は置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基または低級アルコキシ基を意味し、R⁸は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を意味する。ただし、R⁷が低級アルキル基およびR⁸が水素原子または低級アルキル基の場合は除く。）

【化１５】



40

（式中、pとqの合計は１～７の整数を意味し、QはCH₂または-CH=CH-を意味し、R⁹は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基、またはモノまたはジ置換低級アルキルアミノ基を意味し、R¹⁰は水素原子または低級アルキル基を意味する。但し、pとqの合計が３～５の整数であり、かつ、QがCH₂でありR⁹とR¹⁰の双方が水素原子の場合を除く。）】、ならびに式（I）で表される化合物を含有する医薬組成物が提供される。

【００１８】

式（I）の化合物の生理的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、およびシュウ酸塩、マレイン酸塩

50

、フマル酸塩、マロン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、コハク酸などの有機酸塩が挙げられる。

【0019】

式(1)の化合物およびその生理的に許容される酸付加塩は、水和物または溶媒和物として存在することもあるので、これらの水和物および／または溶媒和物も本発明の化合物に包含される。

【0020】

式(1)の化合物は、場合により1個以上の不斉炭素原子を有し、従って、式(1)の化合物は、場合により2種以上の立体異性体の形で存在し得る。これらの立体異性体、その混合物およびラセミ体は本発明の化合物に包含される。

10

【0021】

本明細書における用語を以下に説明する。

【0022】

低級アルキル基または低級アルキル部分は、特に断らない限り炭素原子数1～6の飽和炭化水素基を意味し、直鎖状、分枝鎖状または環状のいずれでもよい。

【0023】

「低級アルキル基」の具体例として、例えばメチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシルが挙げられる。

【0024】

「低級アルケニル基」とは、炭素数が2～6であり、直鎖状、分枝鎖状または環状のいずれかでもよく、二重結合が少なくとも1ヶ所存在する不飽和炭化水素基を意味し、例えばビニル、1-または2-メチルビニル、アリル、1-プロペニル、2-メチルアリル、イソプロペニル、1-、2-または3-ブテニル、1-または2-シクロペンテニルおよび1-または3-シクロヘキセニルが挙げられる。

20

【0025】

「低級アルキニル基」とは、炭素数2～6であり、直鎖状、分枝鎖状または環状のいずれかでもよく、三重結合が少なくとも1ヶ所存在する不飽和炭化水素基を意味し、例えばエチニル、1-または2-プロピニル、1-メチル2-プロピニル、1-ブチニルおよび1-、2-、3-または4-ペンチニルが挙げられる。

30

【0026】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味するが、R¹においては塩素原子または臭素原子が好ましく、特に塩素原子が好ましい。

【0027】

「低級アルコキシ基」とは、アルキル部分が炭素数1～6の飽和炭化水素基が酸素原子と結合した置換基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシが挙げられる。

【0028】

「低級アルカノイル基」とは、炭素原子数1～6の直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基がカルボニル基と結合した置換基を意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリルおよびピバロイルが挙げられる。

40

【0029】

「モノまたはジ置換低級アルキルアミノ基」の具体例として、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、メチルエチルアミン、プロピルアミンおよびジプロピルアミンが挙げられる。

【0030】

「置換されてもよい低級アルキル基」は、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、フェニル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基およびモノまたはジ置換低級アルキルアミノ基から選ばれる1～3個の置換基で置換さ

50

れていてもよい低級アルキル基を意味し、具体例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、クロロメチル、2, 2-ジクロロブチル、メトキシメチル、ヒドロキシメチル、2-シアノエチル、3-カルボキシプロピル、メトキシカルボニルメチル、2-エトキシカルボニルエチル、2-アミノエチル、3-ジメチルアミノプロピルおよび2-ニトロエチルが挙げられる。

【0031】

「低級アルコキシカルボニル基」とは、低級アルコキシ部分が炭素数1～6を有する低級アルコキシ基がカルボニル基と結合した置換基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびプロポキシカルボニルがその具体例として挙げられる。

【0032】

本発明の化合物のうちで好適なものとしては、式(I)において、Zが-CO-または-CS-であり、ArおよびAが直前で定義したものと同一化合物およびその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0033】

本発明化合物において一層好適な化合物は、Arが式(Ar-1)であり、Aが下記式(A¹-1)または(A¹-2)で表され、式(Ar-1)およびZが前掲で定義したものと同一化合物またはその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0034】

【化16】

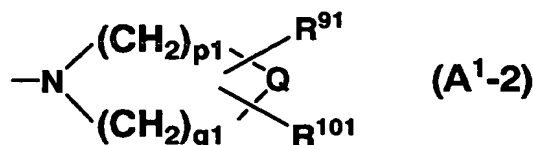


【0035】

(式中、R⁷¹は低級アルケニル基、低級アルキニル基を意味し、R⁸¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基を意味する。)

【0036】

【化17】



【0037】

(式中、p₁とq₁の合計は2～6の整数を意味し、R⁹¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、アミノ基または低級アルコキシを意味し、R¹⁰¹は水素原子を意味し、Qの定義は前掲と同じものを意味する。ただし、p₁とq₁の合計が3～5の整数であり、かつ、Q¹がCH₂であり、R⁹¹が水素原子の場合を除く。)

【0038】

一層好適な化合物に含まれる具体的な化合物としては、下記化合物またはその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0039】

N-[1-[1-(N-アリル-N-メチルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド、

【0040】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド、

【0041】

10

20

30

40

50

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-[N-エチル-N-(2-メチル-アリル)アミノカルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド、

【0042】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(N,N-ジアリルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド、

【0043】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド、

【0044】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド、

【0045】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-[(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)-1-イル)カルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド、

【0046】

4-アミノ-N-[1-(1-アゼチジンカルボニル-4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド、

【0047】

4-アミノ-N-[1-(1-アゼチジンスルフォニル-4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド、及び

【0048】

4-アミノ-N-[1-(1-アゼチジンチオカルボニル-4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド。

【0049】

一層好適な化合物に含まれる具体的な化合物において、下記化合物またはその生理的に許容される酸付加塩がより一層好ましい。

【0050】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(N,N-ジアリルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド、及び

【0051】

4-アミノ-N-[1-(1-アゼチジンチオカルボニル-4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド。

【0052】

後記実施例の化合物に加え、式(I)の化合物に含まれる化合物として、例えば以下に示す化合物またはその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0053】

N-[1-[1-(N-アリル-N-メチルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-4-アミノ-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド、

【0054】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド、

【0055】

4-アミノ-5-ブromo-N-[1-[1-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2,3-ジヒドロベンゾ

10

20

30

40

50

[b] フラン-7-カルボキサミド、

【0056】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-[N-エチル-N-(2-メチル-1-プロペニル)アミノカルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-カルボキサミド、

【0057】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(N,N-ジアリルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-カルボキサミド、

【0058】

4-アミノ-N-[1-(1-アゼチジンチオカルボニル-4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]-5-ブロモ-2-エトキシベンズアミド

【0059】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル-カルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-エトキシベンズアミド、

【0060】

4-アミノ-5-ブロモ-2-メトキシ-N-[1-[1-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル-カルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド、

【0061】

4-アミノ-5-ブロモ-N-[1-[1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル-カルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド、

【0062】

4-アミノ-N-[1-[1-(3-アミノアゼチジン-1-イル-カルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-カルボキサミド、

【0063】

4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシ-N-[1-[1-[1-((1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)-1-イル-カルボニル)]]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド、

【0064】

4-アミノ-5-ブロモ-N-[1-[1-[1-((1,2,3,4-テトラヒドロピリジン)-1-イル-カルボニル)]]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド、

【0065】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(3-エトキシピペリジン-1-イル-カルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-カルボキサミド、

【0066】

4-アミノ-N-[1-[1-(3-アミノピペリジン-1-イル-カルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-カルボキサミド、

【0067】

4-アミノ-N-[1-[1-(4-アミノピペリジン-1-イル-カルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド、

【0068】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(ジアリルスルファモイル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2,3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-7-カルボ

10

20

30

40

50

キサミド、

【0069】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(N,N-ジアリルアミノチオカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド、

【0070】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-[N-エチル-N-(2-メチルアリル)アミノチオカルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-7-カルボキサミド、

【0071】

N-[1-[1-(N-アリル-N-メチルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-4-アミノ-5-クロロ-2-エトキシベンズアミド、及び

10

【0072】

4-アミノ-5-ブromo-2-メトキシ-N-[1-[1-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド。

【0073】

式(I)の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

【0074】

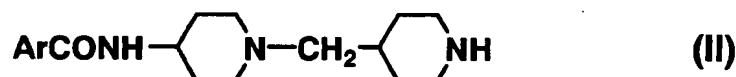
製法(a)

式(I)においてAがA_rで表される基である化合物は、下記式(II)：

20

【0075】

【化18】



【0076】

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびhの定義は前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物に、下記式(III)：

【0077】

30

【化19】



【0078】

(式中、Xは脱離基を意味し、ZおよびAの定義は前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0079】

記号Xで表されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、塩素原子が好ましい。

40

【0080】

式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類などに従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。

【0081】

本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム

50

、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(11)の化合物の過剰量で兼ねることも可能である。反応温度は用いる原料化合物の種類などにより異なるが、通常約-20℃～約150℃、好ましくは約-10℃～約80℃である。

【0082】

また、式(1)においてZが-CO-である化合物は、Synth. Commun., 1996, 26, 4253に記載の方法に従いクロル炭酸クロロメチルとA-Hを反応させて得られるクロロメチルカルバメート化合物と、式(11)の化合物とを、上記の製造方法と同様の条件で反応させることによって得ることができる。この反応においては、溶媒としてエタノールのようなアルコール類も使用することができる。

【0083】

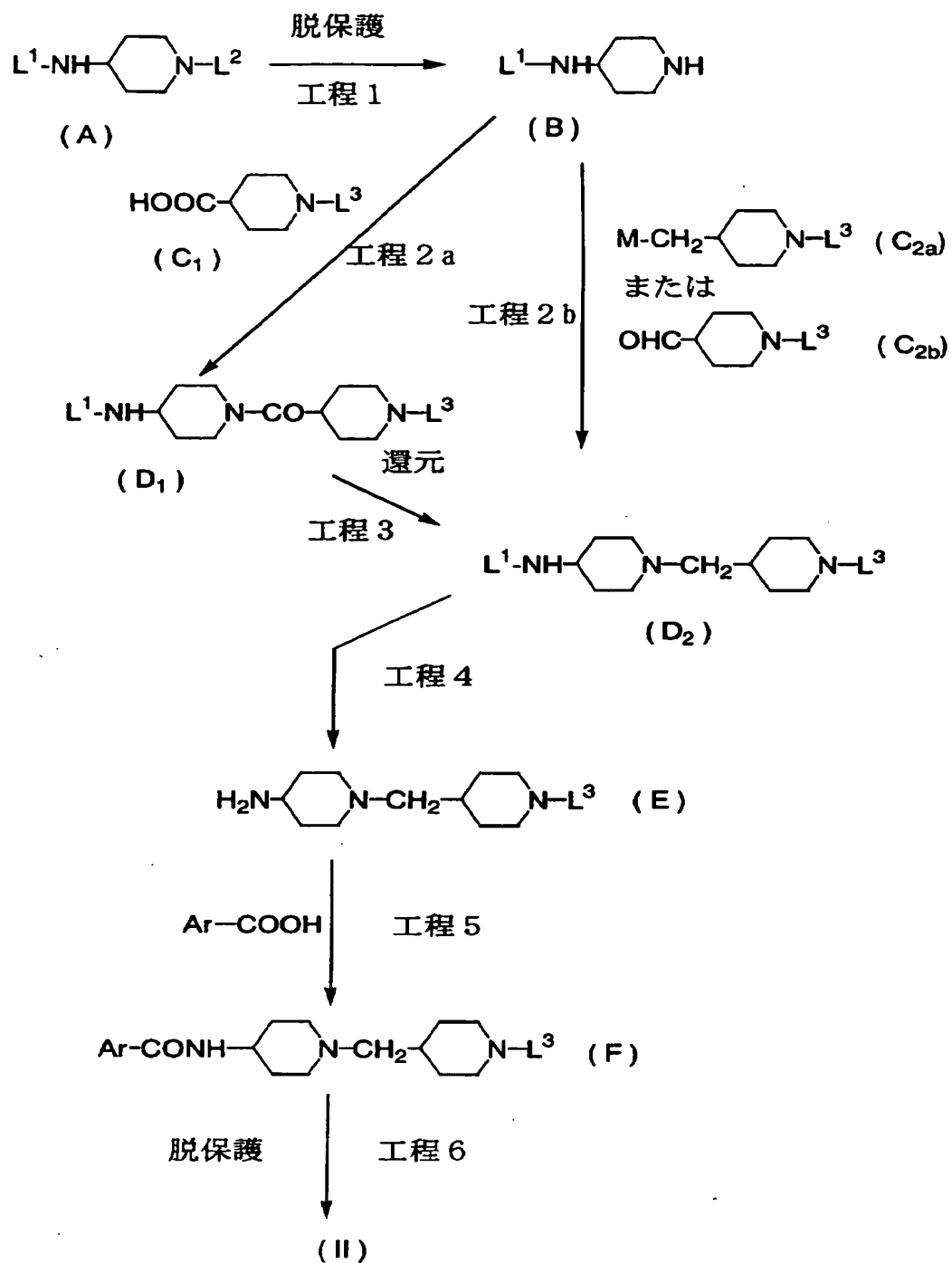
以下に、中間体である式(11)の化合物の製造法について説明する。

【0084】

式(11)の化合物は、例えば下記化20および化21で示される方法により製造することができる。

【0085】

【化20】



10

20

30

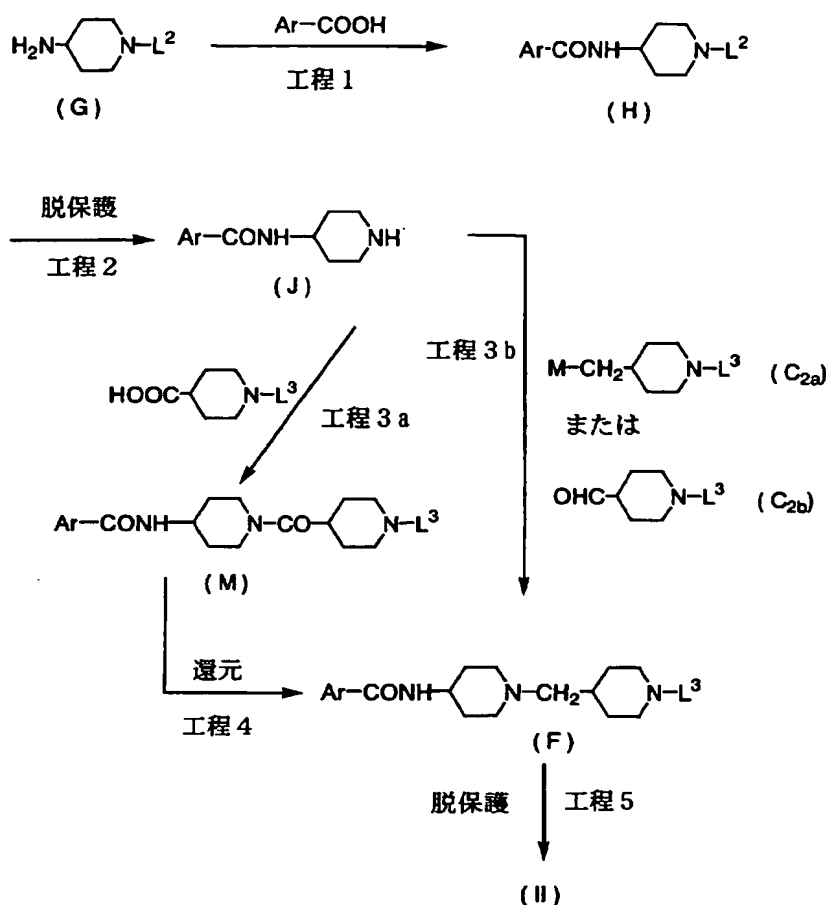
40

【0086】

(式中、 L^1 、 L^2 および L^3 は保護基を意味するが、 L^1 と L^2 および L^1 と L^3 はそれぞれ異なる条件で脱保護される保護基であり、Mはアルコールの反応性エステル残基を意味し、Arは前掲で定義したものと同一ものの意味する。)

【0087】

【化21】



10

20

【0088】

(式中、Ar、L²、L³ および M は前掲と同じものを意味する。)

【0089】

脱保護反応：

化20と化21において、L² および L³ で表される保護基とは、加水分解または加水素分解により脱離し得る保護基を意味し、加水分解により脱離し得る保護基としては、例えばエトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、トリフルオロアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、3-もしくは4-クロロベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基などが挙げられ、加水素分解により脱離し得る保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、3-もしくは4-クロロベンジルオキシカルボニル基、ベンジルスルホニル基などが挙げられる。

30

【0090】

加水分解による脱保護は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中で酸性または塩基性条件下に水と接触することにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジオキサン、水またはこれらの混液が用いられる。酸の具体例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸のような鉱酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸のような有機酸が挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は通常約0℃～150℃である。

40

【0091】

また、加水素分解による脱保護は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中でパラジウム炭素、ラネーニッケルなどの触媒の存在下、水素またはギ酸アンモニウムやシク

50

ロヘキセンなどの水素供与体存在下で反応させることにより行われる。溶媒としては、例えばエタノール、メタノールのようなアルコール類、水、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応温度は通常約 0℃～約 80℃であり、常圧または加圧下に行われる。

【0092】

一方、 L^1 で表される保護基としては、上記 L^2 および L^3 で挙げられた保護基を用いることができるが、 L^1 と L^2 は異なった条件で脱保護される保護基であり、また L^1 と L^3 も同様に異なった条件で脱保護される保護基である。

【0093】

還元反応：

上記化 20 の工程 3 および化 21 の工程 4 の還元反応は適当な還元剤を用いて溶媒中に行われる。即ち、本反応で使用する還元剤としては、例えばジボラン、水素化アルミニウムリチウムおよびそのアルコキシ錯体または遷移金属塩、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、オキシ塩化リンあるいはカルボン酸（例えば酢酸、トリフルオロ酢酸）を添加した水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。本還元反応はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類、トルエン、クロロホルム、塩化メチレンのような溶媒中に行われ、用いる還元剤の種類により適宜選択される。反応温度は還元剤の種類などにより異なるが、通常、約 0℃～約 160℃であるが、約 10℃～80℃が好ましい。

10

【0094】

アルキル化反応：

上記化 20 の工程 2 b および化 21 の工程 3 b における式 (C_{2a}) の化合物を用いるアルキル化は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類などに従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコールが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは 2 種以上混合して用いられる。

20

30

【0095】

本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、アルキル化の基質となるアミンの過剰量で兼ねることも可能である。

【0096】

記号 M で表されるアルコールの反応性エステル残基としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられるが、ハロゲン原子、特に塩素および臭素、またはメタンスルホニルオキシおよび p-トルエンスルホニルオキシが好ましい。

40

【0097】

M が塩素または臭素であるときは、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムのようなアルカリ金属ヨウ化物を添加すると反応は円滑に進行する。反応温度は用いる原料化合物の種類などにより異なるが、通常約 0℃～約 200℃、好ましくは約 20℃～約 150℃である。

【0098】

また、上記化 20 の工程 2 b および化 21 の工程 3 b における式 (C_{2b}) の化合物を用いる還元的アルキル化は、触媒量の酸の存在下、二酸化白金を触媒とした接触還元、或い

50

はピリジンボラン、トリエチルボランのようなボラン錯体または水素化シアノホウ素ナトリウム存在下に行われる。使用する溶媒は、上記の式 (C₂a) の化合物を用いるアルキル化で使用する溶媒が用いられる。使用される酸としては p-トルエンスルホン酸などが用いられる。反応温度は、通常約 0℃～約 100℃、好ましくは約 20℃～約 80℃である。

【0099】

アミド化反応：

上記化20の工程2aおよび工程5並びに化21の工程1および工程3aにおけるアミド化反応は、後記製法(d)に記載の方法を用いて行うことができる。上記工程で用いられる Ar-COOH で表される化合物は、例えば特開平11-209347号公報、特開平11-217372号公報および特開平11-228541号公報に記載の方により製造することができる。

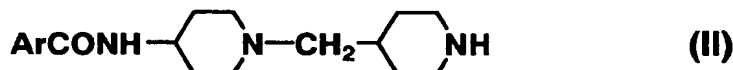
【0100】

製法(b)

式(I)においてAがArで表される基であり、R⁸が水素原子であり、Zが-CO-または-CS-である化合物は、下記式(II)：

【0101】

【化22】



20

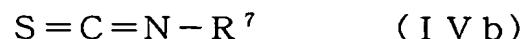
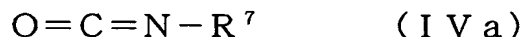
【0102】

(式中、Arの定義は前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物に、下記式(IVa)または(IVb)：

【0103】

【化23】



30

【0104】

(上記式中、R⁷の定義は前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0105】

式(II)の化合物と式(IVa)または(IVb)の化合物との反応は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類などに従って適宜選択されるべきであるが、例えば前記製法(a)で述べた溶媒を用いることができる。

【0106】

式(IVa)および(IVb)の化合物は、市販されているか、或いは公知の方法により製造することができる。

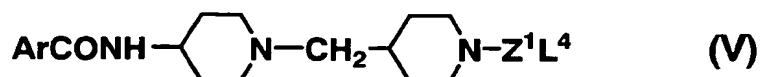
【0107】

製法(c)

式(I)である化合物はまた、下記式(V)：

【0108】

【化24】



50

【0109】

(式中、 Z^1 は $-CO-$ または $-CS-$ 、 L^4 は脱離基を意味し、 A_r の定義は前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物に、

【化25】

 $A-H$

【0110】

(A は前掲と同じものを意味する。)

を反応させることにより製造することができる。

10

【0111】

式(V)の化合物と $A-H$ との反応は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類などに従って適宜選択されるべきであるが、例えば前記製法(a)で述べた溶媒を用いることができる。反応温度は用いる原料化合物の種類などにより異なるが、通常約 $0^{\circ}C$ ～約 $250^{\circ}C$ 、好ましくは約 $25^{\circ}C$ ～約 $200^{\circ}C$ である。

【0112】

また、式(V)の化合物は、前記式(II)の化合物に、塩基の存在下、 N 、 N' -カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、チオホスゲン、塩化スルフリル、炭酸ジ(2-ピリジル)、炭酸 N 、 N' -ジスクシンイミジル、炭酸ビス(4-ニトロフェニル)、炭酸ビス(トリクロロメチル)、フェノキシカルボニルテトラゾール、クロル炭酸フェニル、クロル炭酸クロロメチル、クロル炭酸2, 4, 5-トリクロロフェニル、クロル炭酸トリクロロメチル、クロル炭酸1-クロロエチル、クロル炭酸1, 2, 2, 2-テトラクロロエチル、クロル炭酸ノルボルン-5-エン-2, 3-ジカルボキシイミジルなどを反応させることにより製造することができる。本反応は前記製法(a)で述べた溶媒および反応条件で行うことができる。

20

【0113】

製法(d)

式(I)の化合物は、下記式(VI)

【0114】

【化26】

30

 A_r-COOH (VI)

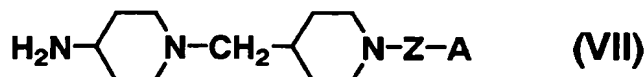
【0115】

(式中、 A_r の定義は前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物またはその反応性誘導体と、下記式(VII)

【0116】

【化27】



40

【0117】

(式中、 Z または A の定義は前掲と同じものを意味する。)

で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0118】

式(VI)の化合物の反応性誘導体としては、例えば低級アルキルエステル(特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)を挙げることができる。活性エステルの具体例としてはp-ニトロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、 N -ヒドロキシコハク酸イミドエステル、 N -ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、8-ヒドロキシキノリンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステルなどが挙げられる。

50

酸無水物としては、対称酸無水物または混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのようなクロル炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸ベンジルのようなクロル炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸フェニルのようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

【0119】

式(VI)の化合物自体を用いる場合には、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロフォスフェート、N, N'-カルボニルジコハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物のような縮合剤の存在下に反応させることができる。縮合剤として1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を用いる場合には、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドなどを添加して反応させてもよい。

【0120】

式(VI)の化合物またはその反応性誘導体と式(VII)の化合物との反応は、溶媒中または無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類などに従って適宜選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独或いは2種以上混合して用いられる。

【0121】

本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(VII)の化合物の過剰量で兼ねることもできる。

【0122】

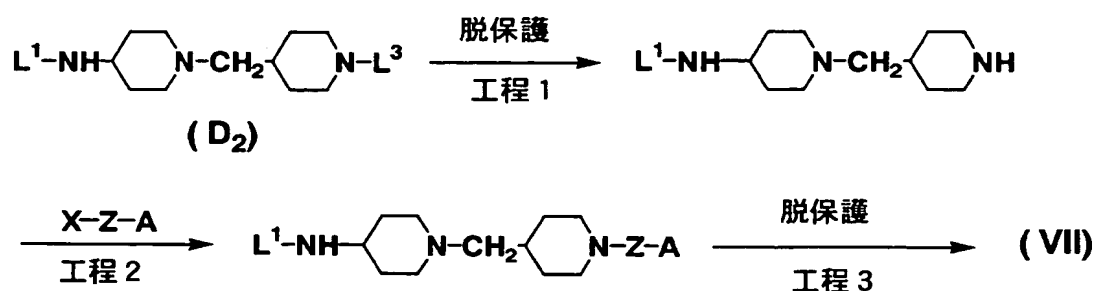
反応温度は用いる原料化合物の種類などにより異なるが、通常約-30℃～約200℃、好ましくは約-10℃～約150℃である。

【0123】

式(VII)の化合物は、例えば下記(化28)で示される方法により製造することができる。

【0124】

【化28】



【0125】

(式中、L¹、L³、ZおよびAの定義は前掲と同じものを意味する。)

上記（化28）の工程2は、前記製法（a）に記載の方法を用い、また工程1および工程3は前述の脱保護反応を用いて行うことができる。

【0126】

（D₂）の化合物は、後記参考例1に示す方法により製造することができる。

【0127】

一方、式（111）の化合物は市販されているか、或いは公知の方法により製造することができる。

【0128】

上記各製法により生成する化合物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈澱などの常法により単離、精製される。

【0129】

式（I）の化合物は、原料化合物の選定、反応・処理条件などにより、遊離塩基または酸付加塩の形で得られる。酸付加塩は、常法、例えば炭酸アルカリ、水酸化アルカリのような塩基で処理することにより、遊離塩基に変えることができる。一方、遊離塩基は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。

【0130】

以下に、本発明の代表的な化合物の薬理作用についての試験結果を示す。

【0131】

試験例1：セロトニン4（5-HT₄）受容体結合試験

5-HT₄受容体結合試験および受容体膜標品の調製は、Grossmanらの方法[British J. Pharmacol., 1993, 109, 618参照]に準拠して行った。

【0132】

Std-Hartley系モルモット（体重300～400g）を断頭後、速やかに脳を取り出し、線条体を分離した。得られた組織に15倍量のヘルス（Hepes）緩衝液（50mM、pH 7.4、4℃）を加え、テフロン（登録商標）ホモジナイザーでホモジナイズし、48,000 x g（4℃）で15分間遠心分離した。得られた沈渣に、ヘルス緩衝液を組織の湿重量30mgに対し1mlの割合で加えて懸濁し、受容体サンプルとした。

【0133】

アッセイチューブには、0.1nMの[³H]-GR113808（化学名：[1-[2-(メチルスルホニルアミノ)エチル]-4-ピペリジニル]メチル 1-メチルインドール-3-カルボキシレート）、受容体サンプル、および試験化合物または30μMセロトニンを含むヘルス緩衝液（50mM、pH 7.4、4℃）1mlを37℃で30分間インキュベーションした。反応の停止は、0.1%ポリエチレンイミンに1時間浸しておいたワットマンGF/Bフィルター上にブランデルセルハーベスターを用いて急速濾過を行い、氷冷した50mM Tris-HCl（pH 7.7）4mlで3回洗浄することにより行った。フィルター上の放射活性は、ACS IIシンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターで測定した。

【0134】

[³H]-GR113808の全結合量から非特異的結合を引いた特異的結合に対する試験化合物の阻害率から50%阻害濃度（IC₅₀）を求めた。結果を表1に示す。

【0135】

【表1】

10

20

30

40

表1 セロトニン4(5-HT₄)受容体結合試験

| 試験化合物 | IC ₅₀ (nM) | 試験化合物 | IC ₅₀ (nM) |
|-------|-----------------------|-------|-----------------------|
| 1* | 4.93 | 9 | 3.69 |
| 3 | 10.08 | 13 | 3.04 |
| 4 | 12.83 | 18 | 7.79 |
| 5 | 10.72 | 21 | 6.26 |
| 7 | 7.78 | シサプリド | 23.0 |

10

【0136】

*：実施例1の化合物（フマル酸塩）を意味する（以下、実施例番号の化合物のフマル酸塩を意味する。）。

試験例2：マウス排便試験

S t d - d d y系雄性マウス（体重25～30g）を使用し、実験開始まで餌と水は自由に摂取させた。

【0137】

マウス1群25匹を5グループに分け、絶食ケージ内に移し、約1時間新しい環境に順応させた。各グループ5匹のマウスをそれぞれ絶食ゲージに移し、約1時間新しい環境に順応させた。0.5%トラガント液に懸濁した試験化合物を経口投与し、30、60、120分後にそれぞれ便の重量を測定した。

20

【0138】

実施例1、3、4、5、7及び21の化合物はマウス排便試験において顕著な排便促進効果を示した。

【0139】

上記試験から明らかなように、式（I）で表される本発明の化合物は5-HT₄受容体に対して強力な親和性を示し、更に動物実験における経口投与で強い排便促進作用等の消化管運動促進作用を有するので、5-HT₄受容体作動薬として5-HT₄受容体の刺激が欠乏したことに起因する疾患または障害の治療および予防に用いることができる。具体的には、消化器系疾患の過敏性腸症候群、弛緩性便秘、常習性便秘、モルヒネや抗精神病薬などの薬剤誘発による便秘の治療および予防に、また、急・慢性胃炎、逆流性食道炎、胃神経症、術後の麻痺性イレウス、老人性イレウス、胃切除後症候群、偽性腸閉塞などの消化器系疾患の治療および予防、ならびにこれらの消化器系疾患および胃・十二指腸潰瘍、強皮症、糖尿病、食道・胆道系疾患などの疾患における食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、暖気などの治療および予防に用いることができる。さらに、中枢神経系疾患（精神分裂病、うつ病、記憶障害、不安など）や泌尿器系疾患（尿路閉塞、前立腺肥大などによる排尿障害）の治療および予防にも用いることができる。このように、本発明の化合物は、上記の各種疾患、特に消化器系疾患や上記の各種疾患の治療などに伴う種々の消化器機能異常の治療および予防に用いることができるので、消化管運動促進薬または消化管機能改善薬として特に有用である。

30

40

【0140】

その投与経路としては、経口投与、非経口投与或いは直腸内投与のいずれでもよい。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢などにより異なるが、通常0.01～30mg/kg/日、好ましくは0.05～10mg/kg/日の範囲である。

【0141】

式（I）の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩は上記の如き医薬用途に使用する場合、通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体として

50

は、製剤分野において常用され、かつ式 (I) で表される化合物またはその生理的に許容される酸付加塩と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、イノシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、ソルビトール、シクロデキストリン、デンプン、部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、水、プロピレングリコール、エタノール、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、ベンジルアルコール、グルタミン酸、グリシン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどが挙げられる。

10

【0142】

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、経鼻剤、舌下剤などが挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお液体製剤にあっては、用時、水または他の適当な媒体に溶解または懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、式 (I) の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じてなど張化剤や溶解補助剤を用いて溶解させてもよく、また pH 調節剤、緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

20

【0143】

これらの製剤は、式 (I) の化合物またはその生理的に許容される酸付加塩を 0.01% 以上、好ましくは 0.1~70% の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上価値ある他の成分を含有していてもよい。

【0144】

【実施例】

以下に参考例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、マススペクトル、IR スペクトル、NMR スペクトルなどを用いることで行った。

30

【0145】

また、以下の参考例および実施例において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

【0146】

〔置換基〕

Me : メチル基。

【0147】

〔再結晶溶媒〕

E : エタノール、

AC : アセトン、

EA : 酢酸エチル、

M : メタノール。

40

【0148】

〔¹H-NMR〕

s : 単一線、

d : 二重線、

t : 三重線、

q : 四重線、

dd : 二個の二重線、

50

m : 多重線、
 b r . : 幅広い線、
 J : 結合定数。

【0149】

参考例 1 :

1-[(1-ベンジルオキシカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジンの製造:

【0150】

(1) 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 95 g のクロロホルム 600 ml 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル 109 g のクロロホルム 600 ml 溶液を氷冷下で滴下した。室温で 5 時間攪拌後、反応液を水で 2 回および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣に石油エーテルを加え、不溶固体を濾取し、これを乾燥して 1-ベンジル-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン 136 g を固体として得た。

【0151】

(2) 上記生成物 70 g とエタノール 600 ml との溶液に、10%パラジウム炭素 5 g を加え、常圧下 40℃で接触還元を行った。理論量の水素を吸収した後、触媒を濾去し、濾液のエタノールを減圧で留去して 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン 48.6 g を固体として得た。融点 155~158℃

【0152】

(3) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジニルカルボン酸 26 g の塩化メチレン 200 ml 溶液に、塩化チオニル 14.4 ml を室温下で滴下した。1 時間加熱還流した後、溶媒および過剰の塩化チオニルを減圧で留去した。残渣に塩化メチレン 400 ml を加えた後、氷冷下で上記生成物の 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン 20 g およびトリエチルアミン 27 ml の混合物を加えた。室温で 4 時間攪拌後、反応液を水、10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去して 1-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジニルカルボニル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン 39 g を固体として得た。融点 150~152℃(酢酸エチルから再結晶)

【0153】

(4) 上記生成物 16.5 g のテトラヒドロフラン 170 ml 懸濁液に、氷冷下で 1 M ボラン・テトラヒドロフラン錯体-テトラヒドロフラン溶液 100 ml を滴下後、室温で 13 時間攪拌した。反応液にメタノール 100 ml を滴下し、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出・精製して目的物 13 g を固体として得た。融点 130~132℃(酢酸エチルから再結晶)

【0154】

参考例 2 :

4-アミノ-1-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジニルメチル)ピペリジンの製造:

【0155】

1-(1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジニルメチル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン 7.8 g のエタノール 30 ml 溶液に、氷冷下で 30%塩酸エタノール溶液 15 ml を加えた後、室温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を水に溶かし、炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物 6.0 g を油状物として得た。

【0156】

実施例 1 :

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミドの製造:

【0157】

ジホスゲン0.62gの塩化メチレン20ml溶液中に氷冷下、N-メチルプロパルギルアミン0.44gを滴下した。反応温度を室温に昇温した後、90分攪拌した。この反応液を、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]ベンズアミド1.0gおよびトリエチルアミン0.64gの塩化メチレン20ml溶液中に氷冷下、20分かけて滴下した後、室温で15時間攪拌した。反応液を水、続いて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=30/1)で精製し、目的物0.6gを淡黄色油状物として得た。これを常法によりフマル酸で処理して目的物のフマル酸塩1/4水和物を得た。融点186-188℃(エタノールから再結晶)

10

【0158】

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm): 0.92-1.15(2H, m), 1.45-1.9(7H, m), 2.05-2.3(4H, m), 2.6-2.85(4H, m), 2.75(3H, s), 3.19(1H, s), 3.5-3.62(2H, m), 3.84(3H, s), 3.7-3.9(3H, m), 5.94(2H, s), 6.47(1H, s), 6.60(2H, s), 7.66(1H, s), 7.72(1H, d, J=7.9 Hz).

20

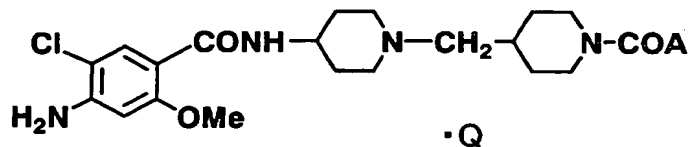
【0159】

実施例 2~14:

実施例 1 における N-メチルプロパルギルアミンの代わりに対応するアミンを用い、実施例 1 と同様に反応・処理して下記化 29 で表される表 2 の化合物を得た。

【0160】

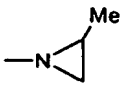
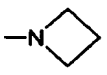
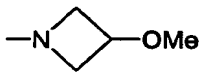
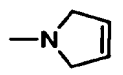
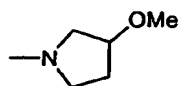
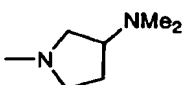
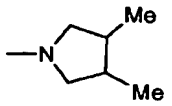
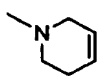
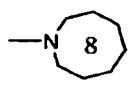
【化 29】



30

【0161】

【表 2】

| 実施例 | A | Q | 融点 (°C) | 再結晶溶媒 |
|-----|---|---------------------------------|---------|-------|
| 2 | -N(Me)OMe | フマル酸・1/4H ₂ O | 208-210 | E |
| 3 | -N(Me)CH ₂ CH=CH ₂ | 1/4H ₂ O | 140-142 | E-EA |
| 4 | -N(Et)CH ₂ C(Me)=CH ₂ | フマル酸 | 170-171 | E |
| 5 | -N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂ | 1/4H ₂ O | 147-148 | E-EA |
| 6 |  | フマル酸・3/2H ₂ O・7/20CH | 156-159 | AC |
| 7 |  | フマル酸・1/4H ₂ O | 219-220 | E |
| 8 |  | フマル酸・1/4H ₂ O | 180-182 | E-AC |
| 9 |  | フマル酸・1/4H ₂ O | 229-232 | E |
| 10 |  | フマル酸・1/4H ₂ O | 192-194 | E-AC |
| 11 |  | 2フマル酸 | 162-165 | M-E |
| 12 |  | フマル酸・1/4H ₂ O | 162-164 | E |
| 13 |  | フマル酸 | 214-216 | E |
| 14 |  | フマル酸 | 180-182 | E |

10

20

30

【0162】

実施例15：

4-アミノ-N-[1-[1-(4-アミノ-1-ピペリジニルカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの製造：

40

【0163】

(1) 実施例1におけるN-メチルプロパルギルアミンの代わりに4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノピペリジンを用い、実施例1と同様に反応・処理して4-アミノ-N-[1-[1-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-ピペリジニルカルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを淡黄色油状物として得た。

【0164】

¹H-NMRスペクトル(CDC1₃, δ ppm)： 1.05-1.82(9H, m), 1.45(9H, s), 1.85-2.05(4H, m), 2.08-2.28(4H, m), 2.65-2.95(6H, m), 3.5-3.75(5H, m)

50

), 3.88 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.43 (1H, m), 6.29 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.10 (1H, s).

【0165】

(2) 上記生成物0.87gの塩化メチレン2ml溶液中に、トリフルオロ酢酸2mlを室温に加え、そのまま2時間攪拌した。溶媒などを減圧留去し、残渣をトルエンに溶解した後、再度減圧留去した。残渣に20%炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去すると目的物0.8gが淡黄色油状物として得られた。これを常法によりフマル酸で処理して目的物の2フマル酸塩1/2水和物を得た。融点180-182℃(エタノールから再結晶)

10

【0166】

実施例16:

4-アミノ-N-[1-[1-(3-アミノ-1-ピロリジンカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0167】

(1) 実施例1におけるN-メチルプロパルギルアミンの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノピロリジンを用い、実施例1と同様に反応・処理して4-アミノ-N-[1-[1-[3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-ピロリジンカルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを淡黄色油状物として得た。

20

【0168】

(2) 実施例15(2)における4-アミノ-N-[1-[1-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-ピペリジンカルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの代わりに上記生成物を用い、実施例15(2)と同様に反応・処理して目的物を淡黄色油状物として得た。これを常法によりフマル酸で処理して目的物の3フマル酸塩を得た。融点163-165℃(エタノールから再結晶)

【0169】

実施例17:

4-アミノ-N-[1-[1-(3-アミノ-1-アゼチジンカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの製造:

30

【0170】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]ベンズアミド1.6gおよびN,N'-カルボニルジイミダゾール0.68gのジメチルホルムアミド10mlの混合物を室温で3時間攪拌した後、3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノアゼチジン0.72gを加え、90℃で16時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣に塩化メチレン10mlとトリフルオロ酢酸10mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒などを減圧留去し、残渣をトルエンに溶解した。再度、溶媒などを減圧留去し、残渣に20%炭酸カリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、目的物1.6gを淡黄色油状物として得た。これを常法によりフマル酸で処理して目的物の2フマル酸塩1/4水和物を得た。融点156-158℃(メタノール/エタノールから再結晶)

40

【0171】

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm): 0.85-1.05 (2H, m), 1.42-1.87 (7H, m), 2.0-2.22 (4H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 3.65-4.0 (6H, m), 3.84 (3H, s), 4.03 (2H, m), 5.94 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.55 (4H, s), 7.66 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.5

50

H z) .

【0172】

実施例 18 :

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジンカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0173】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]ベンズアミド 2.0 g および N, N'-カルボニルジイミダゾール 0.85 g のジメチルホルムアミド 10 ml の混合物を室温で 3 時間攪拌した後、3-ヒドロキシアゼチジン 0.77 g を加え、50℃で 16 時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム/メタノール=20/1~4/1）で精製し、目的物 2.5 g を淡黄色油状物として得た。これを常法によりフマル酸で処理して目的物のフマル酸塩を得た。融点 221-222℃（エタノールから再結晶）

【0174】

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 0.85-1.05 (2 H, m), 1.45-1.9 (7 H, m), 2.05-2.3 (4 H, m), 2.60-2.9 (4 H, m), 3.62 (2 H, dd, J=5.0 Hz, 9.0 Hz), 3.6-3.9 (3 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.01 (2 H, dd, J=7.0 Hz, 8.8 Hz), 4.35 (1, m), 5.94 (2 H, s), 6.47 (1 H, s), 6.60 (2 H, s), 7.66 (1 H, s), 7.72 (1 H, d, J=7.7 Hz).

【0175】

実施例 19 :

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(3-ヒドロキシメチル-1-アゼチジンカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0176】

実施例 18 における 3-ヒドロキシアゼチジンの代わりに 3-ヒドロキシメチルアゼチジンを用い、実施例 18 と同様に反応・処理して目的物を淡黄色油状物として得た。これを常法によりフマル酸で処理して目的物のフマル酸塩を得た。融点 223-224℃（エタノールから再結晶）

【0177】

実施例 20 :

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジンカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0178】

実施例 18 における 3-ヒドロキシアゼチジンの代わりに 3-ヒドロキシピロリジンを用い、実施例 18 と同様に反応・処理して目的物を淡黄色油状物として得た。これを常法によりフマル酸で処理して目的物のフマル酸塩 1/2 水和物を得た。融点 199-201℃（エタノールから再結晶）

【0179】

実施例 21 :

4-アミノ-N-[1-[1-(1-アゼチジンチオカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0180】

実施例 1 における ジホスゲンの代わりに チオホスゲン および N-メチルプロパルギルアミンの代わりに アゼチジン を用い、実施例 1 と同様に反応・処理して目的物を淡黄色油状物

として得た。これを常法によりフマル酸で処理して目的物のフマル酸塩 1 / 4 水和物を得た。融点 207-209℃ (エタノールから再結晶)

【0181】

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 0.95-1.15 (2 H, m), 1.45-1.62 (2 H, m), 1.65-1.9 (5 H, m), 2.05-2.3 (6 H, m), 2.7-3.0 (4 H, m), 3.77 (1 H, m), 3.82 (3 H, s), 4.11 (4 H, t, J=7.7 Hz), 4.18-4.32 (2 H, m), 5.92 (2 H, s), 6.46 (1 H, s), 6.59 (2 H, s), 7.66 (1 H, s), 7.71 (1 H, d, J=7.7 Hz).

10

【0182】

実施例 22:

4-アミノ-N-[1-[1-(1-アゼチジンスルホニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0183】

実施例 21 におけるチオホスゲンの代わりに塩化スルホニルを用い、実施例 21 と同様に反応・処理して目的物を固体として得た。融点 223-224℃ (酢酸エチル/エタノール/クロロホルムから再結晶)

【0184】

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 0.95-1.12 (2 H, m), 1.4-1.85 (7 H, m), 1.95-2.24 (6 H, m), 2.6-2.80 (4 H, m), 3.45-3.6 (2 H, m), 3.75 (4 H, t, J=7.7 Hz), 3.83 (3 H, s), 3.8 (1 H, m), 5.92 (2 H, s), 6.46 (1 H, s), 7.65 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, J=7.7 Hz).

20

【0185】

実施例 23:

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-[(N-エトキシカルボニルメチルアミノ)カルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミドの製造:

30

【0186】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-(4-ピペリジニルメチル)-4-ピペリジニル]ベンズアミド 0.6 g の塩化メチレン 30 ml 溶液中に、イソシアネート酢酸エチル 0.2 g の塩化メチレン 5 ml 溶液を氷冷却下滴下し、室温で 5.5 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=20/1) で精製し、目的物 0.7 g を無色油状物として得た。これを常法によりフマル酸で処理して目的物のフマル酸塩 1 / 4 水和物を得た。融点 186-188℃ (エタノールから再結晶)

【0187】

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 0.85-1.10 (2 H, m), 1.18 (3 H, t, J=7.0 Hz), 1.45-1.9 (7 H, m), 2.15-2.4 (4 H, m), 2.6-2.75 (2 H, m), 2.75-2.9 (2 H, m), 3.69 (2 H, d, J=5.7 Hz), 3.7-4.0 (3 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.06 (2 H, q, J=7.0 Hz), 5.94 (2 H, s), 6.48 (1 H, s), 6.60 (2 H, s), 6.89 (1 H, t, J=5.7 Hz), 7.67 (1 H, s), 7.73 (1 H, d, J=7.5 Hz).

40

【0188】

実施例 24:

50

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)カルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミドの製造:

【0189】

4-アミノ-5-クロロ-N-[1-[1-[(N-エトキシカルボニルメチルアミノ)カルボニル]-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]-2-メトキシベンズアミド 0.7 g のエタノール 20 ml 溶液中に、水素化ホウ素ナトリウム 0.21 g を氷冷却下、少しずつ加えていった。反応液は室温で 16 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム/メタノール=15/1）で精製し、目的物 0.52 g を無色油状物として得た。これを常法によりフマル酸で処理して目的物のフマル酸塩を得た。融点 198-200℃（エタノールから再結晶）

10

【0190】

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm): 0.85-1.05 (2 H, m), 1.45-1.9 (7 H, m), 2.1-2.3 (4 H, m), 2.55-2.7 (2 H, m), 2.7-2.9 (2 H, m), 3.07 (2 H, m), 3.37 (2 H, t, J=6.4 Hz), 3.79 (1 H, br.), 3.84 (3 H, s), 3.85-4.0 (2 H, m), 5.94 (2 H, s), 6.39 (1 H, t, J=5.5 Hz), 6.47 (1 H, s), 6.60 (2 H, s), 7.66 (1 H, s), 7.72 (1 H, d, J=7.9 Hz).

20

【0191】

製剤例 1: 錠剤の製造

【0192】

【表 3】

・4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド・フマル酸塩・1/4水和物.....5 g
 ・乳糖.....80 g
 ・トウモロコシデンプン.....30 g
 ・結晶セルロース.....25 g
 ・ヒドロキシプロピルセルロース.....3 g
 ・軽質無水ケイ酸.....0.7 g
 ・ステアリン酸マグネシウム.....1.3 g

30

【0193】

上記成分を常法により混合、造粒し、1錠あたり 145 mg で打錠、1000錠を製する。

【0194】

製剤例 2: カプセル剤の製造

【0195】

【表 4】

40

- ・ 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル] ベンズアミド・フマル酸塩・1/4水和物・・・・・・・・・・ 10 g
- ・ 乳糖・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 160 g
- ・ トウモロコシデンプン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22 g
- ・ ヒドロキシプロピルセルロース・・・・・・・・・・・・・・ 3.5 g
- ・ 軽質無水ケイ酸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1.8 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2.7 g

10

【0196】

常法により、上記成分を混合、造粒し、顆粒200mgをカプセルに充填し、1000カプセルを製する。

【0197】

製剤例3：散剤の製造

【0198】

20

【表5】

- ・ 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル] ベンズアミド・フマル酸塩・1/4水和物・・・・・・・・ 10 g
- ・ 乳糖・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 960 g
- ・ ヒドロキシプロピルセルロース・・・・・・・・・・・・・・ 25 g
- ・ 軽質無水ケイ酸・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5 g

30

【0199】

常法により、上記成分を混合した後、散剤に製する。

【0200】

製剤例4：注射剤の製造（1000アンプルあたり）

【0201】

【表6】

- ・ 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル] ベンズアミド・フマル酸塩・1/4水和物・・・・ 10 g
- ・ ソルビトール・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 100 g
- ・ 注射用水・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 適量

40

全量 2000ml

【0202】

50

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[1-[1-(N-メチル-N-2-プロピニルアミノカルボニル)-4-ピペリジニルメチル]-4-ピペリジニル]ベンズアミド・フマル酸塩・1/4水和物およびソルビトールを注射用水の一部に溶解した後、残りの注射用水を加えて全量調製する。この溶液をメンブランフィルター(0.22 μm)で濾過し、濾液を2 ml アンプル中に充填し、次いでこれを121℃で20分間滅菌する。

【0203】

【発明の効果】

本発明の化合物は5-HT₄受容体に対して強力な親和性を示し、消化器系疾患(過敏性腸症候群、弛緩性便秘、常習性便秘、モルヒネや抗精神薬などの薬剤誘発による便秘など)、中枢神経系疾患(精神分裂病、うつ病、記憶障害、不安など)、泌尿器系疾患(尿路閉塞、前立腺肥大などによる排尿障害)のような各種疾患や各種疾患の治療などに伴う種々の消化器機能異常(例えば、食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感など)の治療および予防に用いることができ、特に消化管運動促進薬または消化管機能改善薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

C 0 7 D 401/14

F I

C 0 7 D 401/14

テーマコード (参考)

(72)発明者 吉田 直之

大阪府堺市御池台2丁目6番15-207号

(72)発明者 森影 幸子

大阪府吹田市山手町2丁目16番39号

(72)発明者 森影 一夫

大阪府吹田市山手町2丁目16番39号

(72)発明者 奥 盛子

大阪府松原市上田4-727-1-404

Fターム(参考) 4C054 AA02 CC03 DD01 EE01 FF30

4C063 AA03 BB04 BB08 CC10 CC11 CC20 DD01 DD02 DD03 DD04

DD10 EE01

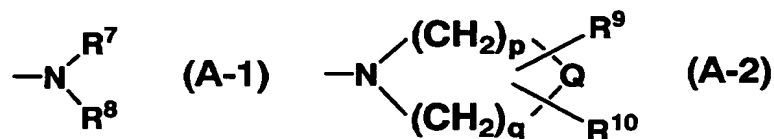
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC33 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14

ZA66 ZA69 ZA72 ZC42

【要約の続き】

⁵ およびR⁶は同一または異なって、それぞれ水素原子等を意味し、hは1等を意味する。)を意味し、ZはCO等を意味し、Aは下記式(A-1)または(A-2)で表される基を意味する。

【化3】



(式中、R⁷、R⁸は低級アルケニル基等、p+qは1~7の整数を意味し、QはCH₂等を意味し、R⁹、R¹⁰は低級アルキル基等を意味する。)]

【選択図】 なし